

Title	NF- κ Bを介した転写活性化におけるSTK38の役割の解析
Author(s)	諸井, 亜理紗
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59356
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	諸 井 亜 理 紗
博士の専攻分野の名称	博 士（理学）
学 位 記 番 号	第 2 5 4 4 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	NF- κ B を介した転写活性化における STK38 の役割の解析 (A novel role of STK38 in regulating NF- κ B mediated transcriptional activation)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩 井 一 宏 (副査) 教 授 審 良 静 男 教 授 菊 谷 仁 准教授 村 上 正 晃

論 文 内 容 の 要 旨

当研究室で作成したノックインマウスF759マウスは生後1年以内に関節炎を発症する。この病態はTh17細胞から産生されるIL-17が重要であった。間葉系の I 型コラーゲン陽性細胞に対してIL-17がIL-6とともに働きかけ、IL-17によるIL-6シグナルのポジティブフィードバック（IL-6アンプ）が過剰に活性化すると局所にて過剰なケモカインが誘導される。その後の研究からIL-6アンプは多量のケモカインの産生を介してF759マウスの関節以外にも多発性硬化症のマウスモデルであるEAEなどの自己免疫疾患の発症にも重要であった。IL-6アンプは、分子レベルには、間葉系

の細胞にてNF- κ BとSTAT3が同時に活性化して大過剰にケモカインを発現するという機構である。しかし、NF- κ BとSTAT3信号の相乗的活性化の分子機構は不明なままである。最近、このようなIL-6アンプの制御因子を同定するためにゲノムワイドなスクリーニングを行い、その候補としてStk38が同定された。

Stk38を線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫系細胞で欠損させるとIL-17、TNF- α 刺激によるNF- κ B活性化依存性の種々の炎症性ケモカインの誘導もIL-6産生も抑制された。一方、IL-6刺激後のSOCS3やSTAT3の発現には変化が無かった。同様の現象は、Stk38の結合分子として知られているMOB1とMOB2をそれぞれ欠損した際にも認められた。さらにF759マウスにおけるサイトカイン誘導性の関節炎もStk38を関節特異的に欠損することで抑制された。NF- κ B経路に関わる分子であるp65、IKK α / β 、I κ B α 等のリン酸化やp65の核移行はStk38を欠損した細胞で変化は無かった。さらに、5xNF- κ Bレポーターの活性化も変化が無かった。しかし、IL-6プロモーターを用いたレポーターアッセイの結果は有意に減少していた。これらの結果からStk38はNF- κ B依存性の転写活性をプロモーターのNF- κ B結合領域のクロマチンの構造を変化させることで制御している可能性が示唆された。実際にChIPアッセイを行うとStk38を欠損した細胞ではIL-6プロモーターへのp65の結合が減少するとともにRNAポリメラーゼII、メチル化ヒストンの存在量も減少していた。さらに、NF- κ Bを活性化する刺激でStk38のキナーゼ活性が上昇することが判明した。これらの結果からStk38はNF- κ B経路をクロマチン構造レベルで制御することによりIL-6アンプを正に制御していることを報告する。Stk38は試験管内でも生体内でもNF- κ B信号を正に制御していたことからStk38は自己免疫疾患の創薬の新たなターゲットになると期待される。

論文審査の結果の要旨

STK38はアポトーシスや細胞増殖に関わる分子として報告されてきたセリン/トレオニンキナーゼであるが、申請者らはSTK38がIL-17A、IL-6の相乗効果でSOCS3、NF- κ Bを活性化することで種々のサイトカインやケモカインの産生を惹起して、炎症を増悪させるIL-6アンプを制御することを見出した。そこで、本研究ではIL-6アンプ活性化におけるSTK38の役割を解析した。STK38をノックダウンするとIL-6アンプのみならずTNF- α で誘導されるサイトカインやケモカインのうち、NF- κ Bが関与する因子の誘導が選択的に抑制された。STK38は、STK38ノックダウンによりTNF- α 依存的な発現が抑制される遺伝子のプロモーター領域のクロマチン構造を制御することによってNF- κ Bによる転写を制御していると考えられた。さらに、これまで同定されていたMSTキナーゼによるStk38活性化は刺激後活性化まで1時間以上要するのに対し、IL-6アンプやTNF- α 刺激ではSTK38は刺激後速やかに活性化されることを見出した。本研究はSTK38の新機能を明らかにしたものであり、学位に値するものと認める。